

Praca poglądowa

Chirurgia Polska 2016, 18, 1–2, 9–15

ISSN 1507–5524

Copyright © 2016 by Via Medica



Nowe doustne antykoagulanty w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów w podeszłym wieku na przykładzie rywaroksabanu

New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. Implications of rivaroxaban use in the elderly population

Grzegorz Halena

Klinika Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej, Oddział Chirurgii Naczyniowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk (Department of Cardiac and Vascular Surgery, Division of Vascular Surgery Medical University of Gdańsk, Poland)

Streszczenie

Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe od kilku lat zastępują tradycyjne antykoagulanty, będące antagonistami witaminy K w wielu dotychczasowych wskazaniach. Populacją, która wymaga często terapii przeciwzakrzepowej są pacjenci w podeszłym wieku. Artykuł podsumowuje korzyści i zagrożenia tej terapii (krwawienia, kumulacja leku u chorych z niewydolnością nerek) u chorych powyżej 75. roku życia. Artykuł podsumowuje dane dostępne z zakończonych badań klinicznych i rejestrów, mogące wspomagać lekarza w prowadzeniu terapii przeciwzakrzepowej u pacjenta w podeszłym wieku.

słowa kluczowe: doustne antykoagulanty, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, starszy pacjent

Chirurgia Polska 2016, 18, 1–2, 9–15

Abstract

In recent years new oral anticoagulants have replaced traditionally used vitamin K antagonists in many indications. The population of elderly patients benefits from anticoagulants, but at the same time patients over 75 years of age experience complications resulting from this therapy (bleeding, uncontrolled anticoagulant activity in renal failure). The article summarizes data available from clinical trials and registries that can guide anticoagulant therapy in the population of patients over 75 years of age.

key words: oral anticoagulants, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, elderly population

Polish Surgery 2016, 18, 1–2, 9–15

Wstęp

W ciągu ostatnich 5–6 lat jesteśmy świadkami ważnego zwrotu w farmakoterapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), zatoru tętnicy płucnej (ZTP) oraz w profilaktyce zatorowości tętniczej w migotaniu przedsionków. Dominująca od 60 lat grupa leków antagonistów witaminy K (AWK) w wielu wskazaniach jest szybko wypierana przez preparaty określane mianem „nowych doustnych antykoagulantów” lub NOAC — „non-vitamin

K antagonist oral anticoagulation”. Choć AWK są lekami sprawdzonymi i powszechnie dostępnymi, to jednak ich ograniczenia powodują, że — mimo niskiej ceny i udokumentowanych badaniami wskazań — są one obecnie coraz częściej zastępowane przez leki o odmiennym mechanizmie działania i farmakokinetyce [1, 2].

W lutym 2016 roku ukazała się aktualizacja części wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego [3] opracowywanych cyklicznie przez *American College of Chest Physicians* (ACCP). Ostatnia, 9. edycja zaleceń została

wydana w roku 2012 [4], nie jest znana data publikacji kolejnej wersji dokumentu, można przypuszczać, że wyniki ostatnich badań dotyczących NOAC i zmieniająca się w związku z tym praktyka kliniczna wymusiły częściową aktualizację dotychczasowych zaleceń jeszcze przed powstaniem pełnego raportu.

Warto zwrócić uwagę na fundamentalną zmianę, która dokonała się w farmakoterapii wyżej wymienionych jednostek chorobowych, w dokumencie ACCP NOAC zostały po raz pierwszy uwzględnione jako grupa leków nie gorszych (*non-inferior*) wobec tradycyjnie stosowanych AWK [4]. W tegorocznej aktualizacji sugeruje się stosowanie NOAC jako preferowanego sposobu leczenia w stosunku do dotychczasowej terapii za pomocą AWK [3].

Ograniczenia i wady AWK

Ograniczenia doustnych antykoagulantów są znane od wielu lat, do najważniejszych należą:

- liczne interakcje z lekami (opisano > 800);
- liczne interakcje z warzywami i owocami (te z owocami są słabo zbadane);
- znaczne wahania wskaźnika INR (*International Normalized Ratio*) wynikające z interakcji pomiędzy lekami i pokarmem, a także zmienności osobniczej wymagającej niekiedy podawania znacznych dawek leku w celu osiągnięcia poziomu terapeutycznego wskaźnika INR;
- konieczność częstego badania wskaźnika INR, co wraz z licznymi obostrzeniami dietetycznymi i częstą polipragmatą u starszych pacjentów prowadzi do niechęci chorych do ścisłego przestrzegania zaleceń lekarza (brak tzw. *compliance*);
- konieczność dzielenia tabletek (np. 3/4 lub 1/4 tabletki) lub przyjmowania różnych dawek naprzemiennie w ciągu tygodnia (np. 1 tabl. i 1 i 1/4) skutkuje nieprawidłowościami w przyjmowaniu leku.

Efektom powyższych jest często nieterapeutyczny wskaźnik INR prowadzący do krwawień lub powikłań zakrzepowych. Mimo znanych wad, AWK dominowały na rynku z braku alternatywnych preparatów, należy również pamiętać, że HDCz nie są lekami przeznaczonymi do wieloletniego podawania i posiadają liczne ograniczenia (kumulacja w organizmie przy niewydolności nerek, osłabienie struktury kości przy długim stosowaniu, trombocytopenia).

Specyfika starszej populacji chorych

Starzenie się jest uważane za najsilniejszy czynnik ryzyka ŻChZZ [5, 6]. Wiadomo, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym i tętniczym rośnie z wiekiem, w populacji powyżej 80. rż., obciążonej migotaniem przedsionków, ryzyko udaru z tym związane wynosi nawet 23,5% [7]. Podkreśla się jednak, że nie sam wiek jest czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowych czy krwotocznych, ale są nim choroby współistniejące w starszym wieku (nadciśnienie tętnicze, przebyty udar, cukrzyca, niewydolność serca), które są konsekwencją

starzenia się organizmu [8, 9]. Autorzy wielu prac sugerują, że prawdopodobnymi czynnikami związanym z wiekiem, a predysponującymi do wystąpienia powikłań krwotocznych w tej grupie chorych jest spadek masy mięśniowej w stosunku do tkanki tłuszczowej i znaczny odsetek niewydolności nerek [8, 10].

Najczęstsze obawy podczas leczenia przeciwkrzepliwego osób w podeszłym wieku dotyczą:

- krwawienia do przewodu pokarmowego;
- krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego;
- kumulacji leków przeciwkrzepliwych w organizmie jako konsekwencji niewydolności nerek;
- łączenia terapii przeciwkrzepliwych i leków przeciwplatekcyjnych [kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)];
- konieczności przyjmowania leków przeciwkrzepliwych oraz podwójnej terapii przeciwplatekowej w przypadku przebytej choroby tętnic wieńcowych przy użyciu stentów powlekanych lekami antyproliferacyjnymi.

Czy NOAC są bezpieczne w populacji starszych pacjentów?

Rywaroksaban, apiksaban, dabigatran stały się realną alternatywą dla AWK, jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo nie były jeszcze przedmiotem badań ukierunkowanych na to zagadnienie w populacji osób starszych [8, 10, 11]. Nie dysponujemy wynikami badań randomizowanych, których głównym końcowym punktem badania byłaby ocena bezpieczeństwa i skuteczności działania NOAC w porównaniu z doustnymi antykoagulantami w populacji powyżej 75. rż. Jedynym wyjściem jest analiza powyższych danych na podstawie zakończonych dotąd badań randomizowanych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo działania nowych leków przeciwzakrzepowych w ich typowych wskazaniach (ŻChZZ oraz migotanie przedsionków).

W przypadku braku badań randomizowanych ukierunkowanych na populację starszą, warto sięgnąć po metaanalizę badań dotyczących rywaroksabanu opublikowaną w 2014 roku i obejmującą 10 badań randomizowanych, podczas których przebadano populację 25 031 starszych pacjentów [12]. W analizowanych pracach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w następujących wskazaniach: ŻChZZ, zatorowości płucnej (ZTP), przedłużona profilaktyka ŻChZZ, migotanie przedsionków oraz profilaktyka ŻChZZ u chorych „internistycznych”. Zauważono, że zastosowanie NOAC u pacjentów powyżej 75. rż. nie skutkowało częstszym występowaniem istotnie klinicznego krwawienia w porównaniu z AWK (6,4% v. 6,3%). Ryzyko udaru i zatorowości obwodowej było znacząco niższe przy leczeniu NOAC w porównaniu z terapią standardową (HDCz i AWK).

Kolejną korzyścią leczenia za pomocą NOAC była znaczna redukcja ryzyka ŻChZZ oraz zgonu powodowanego tą chorobą. Równocześnie NOAC nie powodowały zwiększonej częstości krwawienia w porównaniu z warfaryną (6,5% v. 7,1%) lub heparyną drobnocząsteczkową z następną terapią AWK (6,9% v. 5,3%). W analizie

zbiorczej rywaroksaban jako jeden z leków badanych we wspomnianej powyżej metaanalizie [12] nie powodował zwiększonego ryzyka krwawienia w porównaniu z terapią standardową w populacji starszych pacjentów (5% v. 4,5%).

Rywaroksaban w populacji pacjentów powyżej 75. rż. był skuteczniejszy niż terapia standardowa w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej w migotaniu przedsionków (badanie ROCKET-AF), wyższą skuteczność niż terapia standardowa wykazano również w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ oraz związanego z nią zgonu (badania EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE oraz MAGELLAN).

Niezmiennie w przypadku wprowadzania nowego modelu terapii pojawiają się pytania o jej skuteczność i bezpieczeństwo w stosunku do poprzednio stosowanego schematu (HDCz/AWK). W przypadku rywaroksabanu dokonano takiej analizy, łącząc wyniki (*pooled analysis*) badań EINSTEIN DVT oraz EINSTEIN PE [13].

Pierwotnym punktem końcowym badania było oczywiście porównanie skuteczności leczenia rywaroksabanem w porównaniu z dotychczas obowiązującym modelem rozpoczynania terapii HDCz, a następnie kontynuacji AWK.

Terapia rywaroksabanem okazała się równie skuteczna, jak ta prowadzona tradycyjnymi dwoma lekami (HDCz i AWK) — częstość nawrotów objawowej ŻChZZ wynosiła dla rywaroksabanu 2,1% v. 2,3% dla HDCz/AWK. Częstość występowania krwawień poważnych oraz istotnych klinicznie była podobna w obydwu grupach (odpowiednio 9,4% v. 10,0%).

W grupie pacjentów leczonych rywaroksabanem v. HDCz/AWK znamienne rzadziej występowały duże krwawienia (odpowiednio 1,0% v. 1,7%), co przekładało się na redukcję względnego ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) o 46%.

Wspomniana RRR obejmowała krwawienia zakończone i niezakończone zgonem, krwawienia śródczaszkowe oraz zaotrzewnowe.

Analiza subpopulacji w wyżej wymienionych badaniach wskazuje na podobną do schematu HDCz/AWK skuteczność terapeutyczną rywaroksabanu w następujących grupach pacjentów: z nowotworem, u pacjentów z nawrotami ŻChZZ w wywiadzie. Zbadano również pacjentów z rozległą zakrzepicą (*extensive clot*) pod kątem nawrotu ŻChZZ — wyniki były podobne w obu grupach (2,6% w grupie rywaroksabanu i 2% w grupie leczonej enoksaparyną/AWK).

Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zmniejszyła się częstość występowania poważnych krwawień z 4,5% dla terapii HDCz/AWK do 1,3% w przypadku rywaroksabanu. Oznacza to uniknięcie 1 poważnego krwawienia na każde 31 u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych rywaroksabanem w porównaniu z terapią HDCz/AWK. Warto przypomnieć, że według najnowszej aktualizacji zaleceń ACCP nie ma potrzeby zmiany leku po 3 miesiącach terapii. Jeśli istnieją medyczne przesłanki, przedłużoną profilaktykę rywaroksabanem można kontynuować przez 12 miesięcy lub nawet bezterminowo [3].

Badanie XALIA

Badanie XALIA jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy wyniki uzyskane podczas badania klinicznego III fazy (EINSTEIN-DVT), a więc u wybranych pacjentów, będą podobne w „niesterylnych” warunkach praktyki lekarskiej poza ramami badania klinicznego [14].

W tym obserwacyjnym badaniu porównano 2505 pacjentów leczonych z powodu zakrzepicy rywaroksabanem oraz 2010 pacjentów leczonych tradycyjnym schematem (HDCz, a następnie warfaryna). Obserwację prowadzono przez 12 miesięcy, a w ocenie wyników wykorzystano analizę o charakterze *propensity score* stwarzającą szansę na porównanie dwóch podobnych do siebie grup pacjentów. Najważniejsze wnioski z badania wypunktowano poniżej:

- istotne krwawienie w grupie otrzymującej rywaroksaban wyniosło 0,8% w porównaniu z 2,1% w grupie przyjmującej HDCz/AWK;
- nie było śmiertelnych krwawień w grupie stosującej rywaroksaban;
- 2 zgony z powodu krwawienia wystąpiły w grupie przyjmującej AWK;
- nawrót zakrzepicy wystąpił u 1,4% w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 2,3% w grupie stosującej AWK;
- zgony (z każdej przyczyny) wystąpiły u 0,4% chorych w grupie przyjmującej rywaroksaban i w 3,4% w grupie leczonej tradycyjnie;
- czas hospitalizacji wyniósł 5 dni w grupie otrzymującej rywaroksaban i był krótszy niż w porównywanej grupie (7,7 dnia), o ile oczywiście chory był hospitalizowany.

Wnioski z badania wskazują, że wyniki leczenia rywaroksabanem uzyskane w „sterylnych” warunkach badania klinicznego są porównywalne do wyników uzyskanych w szeroko rozumianej praktyce lekarskiej.

Krwawienie podczas równoczesnej terapii NOAC oraz ASA/NLPZ

Powszechnie znanym faktem jest ryzyko krwawienia podczas terapii ŻChZZ i równoległego przyjmowania przez pacjentów NLPZ w trakcie leczenia lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC, AWK lub HDCz). W ramach badania EINSTEIN przeanalizowano losy chorych leczonych przeciwkrzepliwie z powodu ŻŻG lub ZP, którzy dodatkowo przyjmowali ASA lub NLPZ. Analizy problemu dokonano, opracowując materiał dotyczący 8246 pacjentów, gdzie 14,6% pacjentów w ramieniu rywaroksabanu (1884 pacjentów) oraz 22,8% pacjentów w ramieniu enoksaparyna/AWK (1202 pacjentów) przyjmowało NLPZ lub ASA w jakimkolwiek czasie podczas badania. Badanie było pierwszym dużym doniesieniem o zwiększonym ryzyku istotnego klinicznie krwawienia i poważnego krwawienia (wzrost ryzyka odpowiednio o 1,8 oraz 2,4 razy) przy jednoczesnym leczeniu rywaroksabanem oraz NLPZ/ASA. Jednak zwiększone ryzyko klinicznie istotnych oraz poważnych krwawień było podobne (brak istotności statystycznej) dla obu ramion badania (rywaroksaban oraz enoksaparyna/AWK) [15].

Ryzyko krwawienia jest podobne dla obu rodzajów terapii przeciwkrzepliwiej, a lekarze powinni informować pacjentów o zwiększonym ryzyku krwawienia przy stosowaniu łącznie wymienionych wyżej leków przeciwkrzepliwych oraz ASA lub NLPZ. W badaniu EINSTEIN dozwolona była terapia ASA i NLPZ, co dobrze odzwierciedla codzienną praktykę, gdzie starsi pacjenci często przyjmują NLPZ dostępne bez recepty, często nie informując o tym lekarza prowadzącego i nie mając świadomości potencjalnego synergistycznego, prokrwotocznego działania obu grup leków.

Przewlekła niewydolność nerek

Pogarszanie się funkcji nerek i, co za tym idzie, kumulacja w organizmie leków wydalanych tą drogą jest częstym problemem w populacji osób starszych. W odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie rywaroksabanu podczas leczenia ŻChZZ w tej grupie wiekowej nie zwiększa ryzyka poważnych krwawień, można posłużyć się analizą podgrupy chorych z upośledzoną czynnością nerek dokonaną w trakcie badań EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE [16, 17].

Celem tej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu u chorych z ŻChZZ i prawidłową, bądź upośledzoną, czynnością nerek. Oceną objęto 8246 pacjentów włączonych do wymienionych wyżej badań klinicznych w latach 2007–2011, w których porównywano leczenie rywaroksabanem z modelem enoksaparyna/AWK w 314 szpitalach.

Autorzy konkludują, że chorzy z objawową ŻChZZ i upośledzoną czynnością nerek znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nawrotowej ŻChZZ (a zatem są grupą chorych, która szczególnie wymaga przedłużonej lub nawet bezterminowej terapii). Upośledzenie czynności nerek zwiększało ryzyko poważnych krwawień u chorych leczonych enoksaparyną/AWK, ale nie u chorych leczonych rywaroksabanem [18]. Zauważyć należy, że analiza nie dotyczyła jednak grupy chorych ze schyłkową niewydolnością nerek — ze względu na ryzyko kumulacji leku w tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność w przypadku kwalifikacji do NOAC.

Warto przypomnieć charakterystykę leku rywaroksaban i fakt braku potrzeby zmiany dawki leku u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min), co oznacza szeroką tolerancję dla leku w tej grupie chorych.

Należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15–29 ml/min, jeśli nie mamy innego wyboru — możliwe jest podawanie zmniejszonej dawki leku (15 mg). Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 15 ml/min z powodu kumulacji leku w organizmie i ryzyka krwawienia.

Interakcje z pokarmem i lekami

Interakcje AWK z lekami są szeroko opisane, również powszechna jest świadomość nieterapeutycznego, ni-

skiego wskaźnika INR po spożyciu roślin strączkowych. Często zapominamy, że także owoce, takie jak: mango, papaja, marakuja obecne w polskich domach powodują istotne zmiany wskaźnika INR. Przegląd piśmiennictwa z 2015 roku pod kątem interakcji między owocami i warfaryną przyniósł tylko 23 cytowania prac opisujących ten problem, w tym tylko 7 badań klinicznych, pozostałe to opisy przypadków [19]. Również znanym faktem jest niekorzystna interakcja AWK z sokiem z żurawin, opisano nawet przypadek śmiertelnego krwawienia po jego spożyciu [20]. Pacjenci często stosują sok z żurawin lub jego przetwory jako uroseptyk [21], oczywiście specyfiki te są dostępne bez recepty. W związku z wygaśnięciem patentu na produkcję AWK przed wielu laty, nie należy się spodziewać dalszych badań w kierunku identyfikacji potencjalnych leków czy składników diety wpływających na przemianę warfaryny czy acenokumarolu w organizmie.

Dawkowanie raz czy dwa razy na dobę?

Rywaroksaban jest jedynym lekiem, spośród obecnie dostępnych w Polsce NOAC, który można podawać tylko raz dziennie, pozostałe preparaty (dabigatran, apiksaban) należy przyjmować 2 razy dziennie. Edoxaban (kolejny inhibitor czynnika Xa), który można podawać raz dziennie, nie jest na chwilę obecną dostępny w Polsce. Podczas długotrwałego podawania leków pacjenci (jeśli mają możliwość wyboru) preferują lek, który przyjmuje się raz dziennie zamiast 2 razy dziennie. W przeszłości w wielu badaniach potwierdzono fakt ściślejszego przestrzegania zaleceń lekarskich, potwierdzono tę obserwację również w grupie chorych leczonych z powodu ŻChZZ. W przypadku leku podawanego raz dziennie, szansa, że pacjent będzie przestrzegał zaleceń jest 39–61% większa niż w przypadku dawkowania leku 2 razy dziennie [22].

Polipragmazja

Pacjenci starsi często przyjmują wiele leków przepisywanych niezależnie przez kilku lekarzy (polipragmazja), lista leków przekraczającą 20 pozycji nie jest rzadkością, a zbadanie interakcji lekowych pomiędzy nimi jest po prostu niemożliwe. Według serwisu www.drugs.com lista interakcji lekowych warfaryny obejmuje 827 leków (5674 pozycji, jeśli uwzględnimy leki generyczne). Stąd tak ważne jest stosowanie preparatu, który interferuje z innymi lekami w minimalnym stopniu. Dodatkowo wiele preparatów można nabyć dziś bez recepty (OTC, *over-the-counter drug*), dotyczy to również leków z grupy NLPZ, które mogą nasilać prokrwotoczne działanie AWK czy NOAC. Niekorzystny jest fakt istnienia wielu odmian generycznych tego samego preparatu sprzedawanego pod różnymi nazwami handlowymi, z czego pacjenci nie zdają sobie sprawy. Co gorsza, nieświadomi mogą być także lekarze, nie znając nazw chemicznych na przykład 20 odmian generycznych inhibitora pompy protonowej (połączenie leku z warfaryną zwiększa ryzyko krwawienia). Nowe doustne antykoagulanty nie są oczywiście całkowicie pozbawione interakcji, należy na przykład przestrzec

Tabela 1. Wytyczne *European Heart Rhythm Association* (EHRA) dotyczące postępowania w przypadku zabiegów chirurgicznych (na podstawie [23])

| Ryzyko krwawienia | Rodzaj zabiegu | Postępowanie |
|------------------------|---|---|
| Nieistotne klinicznie | Zabiegi okulistyczne lub dermatologiczne | Odstawienie NOAC 18–24 godz. przed procedurą i ponowne włączenie po 6 godz. |
| Małe ryzyko krwawienia | Biopsja prostaty lub pęcherza, biopsja podczas endoskopii, histerektomia, operacja przepukliny | Odstawienie NOAC 24 godz. przed procedurą |
| Duże ryzyko krwawienia | Duży zabieg w jamie brzusznej lub klatce piersiowej, operacja sercowo-naczyniowa, ortopedyczna, wewnątrznaczaskowa lub rdzenia kręgowego; biopsja nerki lub wątroby | Odstawienie NOAC 48 godz. przed procedurą |

chorych przyjmujących rywaroksaban przez spożywanym soku z grejpfruta. Uogólniając, NOAC charakteryzują się niewielką ilością interakcji lekowych i pokarmowych.

Z powyższych uwag wynika konieczność znalezienia leku, który w populacji osób starszych będzie nie tylko charakteryzował się utrzymywaniem stabilnego działania przeciwkrzepliwego, ale też wykazywał minimalną liczbę interakcji z innymi lekami oraz cechował się prostym dawkowaniem.

Postępowanie okołoperacyjne

Potencjalną wadą NOAC jest brak antidotów oraz nie-
możność monitorowania ich działania za pomocą INR. W związku z tym, że farmakokinetyka tych leków jest wysoce przewidywalna, ich działanie przeciwzakrzepowe ustępuje po 12–24 godzinach. Warunkiem jednak jest współpraca pacjenta i prawidłowa funkcja nerek. W pilnych przypadkach działanie rywaroksabanu jest odwracane całkowicie przy podaniu koncentratu kompleksów protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*), dostarczanych przez kilku producentów (m.in. Octaplex, Beriplex).

Odstawienie leku przed planowanym zabiegiem operacyjnym

W związku z przewidywalną farmakodynamiką, szybkim zakończeniem działania antykoagulacyjnego i szybkim jego powrotem terapia pomostowa (*bridging therapy*), charakterystyczna dla AWK, nie jest konieczna [23, 24].

Planowany zabieg chirurgiczny

W tabeli I zebrano wytyczne *European Heart Rhythm Association* (EHRA) dotyczące postępowania w przypadku zabiegów chirurgicznych o różnej skali i różnym ryzyku krwawienia [23].

Należy przypomnieć, że działanie nowej grupy leków jest silnie uzależnione od funkcji nerek i dlatego u pacjentów, u których klirens kreatyniny mieści się w zakresie 15–30 ml/minutę odstawienie leku przed powinno nastąpić 48 godzin przed zabiegiem lub dłużej, jeśli dodatkowo z zabiegiem wiąże się wysokie i bardzo wysokie ryzyko krwawienia.

Uraz lub zabieg ze wskazań pilnych

Jeśli to możliwe, zabieg powinien być odroczony o 12 lub nawet o 24 godziny, jeśli przyjęcie leku nastąpiło w ciągu ostatnich 2 godzin, można podać doustnie węgiel

aktywowany. Profilaktyczne podanie PCC nie jest rutynowo rekomendowane, chyba że obserwujemy istotne klinicznie krwawienie związane z lekiem przeciwzakrzepowym. Koncentrat PCC lub czynnik VIIa podaje się na zasadzie leku ostatecznej szansy, w przypadku gdy krwawienie nie zatrzymuje się pod wpływem leczenia standardowymi metodami [25].

Ponowne rozpoczęcie terapii NOAC po zabiegu chirurgicznym

Leczenie rozpoczyna się w dawce terapeutycznej 24 godziny po zabiegu, jeśli ryzyko krwawienia jest niskie i odracza o 48–72 godziny w przypadku wysokiego ryzyka [26] (oczywiście po uzyskaniu hemostazy). Jeśli konsekwencją zabiegu jest unieruchomienie pacjenta, należy włączyć HDCz w ciągu 6–8 godzin po zabiegu i rozpocząć ponowne podawanie doustnego antykoagulantu 48–72 godziny po zabiegu. Innym wyjątkiem od reguły braku konieczności terapii pomostowej jest pooperacyjna porażenna niedrożność jelit, tu również po 48–72 godzinach profilaktyki za pomocą HDCz powraca się do podawania NOAC doustnie.

Dyskusja

Wiek powyżej 75. rż. sam w sobie jest istotniejszym czynnikiem ryzyka zakrzepowo-zatorowego niż nadciśnienie, cukrzyca czy niewydolność krążenia [27]. Stosowanie leków antykoagulacyjnych jest dla wielu chorych w podeszłym wieku koniecznością. Ryzyko krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w podeszłym wieku wynosi 0,15% rocznie, przyjmowanie warfaryny podnosi to ryzyko 2–5 razy. Wraz z pogarszaniem się funkcji poznawczych rośnie ryzyko, że INR będzie przyjmowało niebezpieczne wartości powyżej 6 w tej populacji [28]. Nawet w grupie pacjentów bez zaburzonych funkcji poznawczych i przy optymalnym monitorowaniu przez 34–45% czasu trwania terapii poziom INR jest poza zalecanymi ramami terapeutycznymi [29, 30].

Czy zatem istnieją wystarczające przesłanki, żeby rekomendować NOAC w terapii i profilaktyce osób po 75. rż.?

W badaniu RE-LY [31], ROCKET [29] oraz ARISTOTLE [30] średni wiek pacjentów wynosił odpowiednio 70, 71 oraz 73 lata, podobnie jak w wielu innych badaniach, prace te dobrze opisują populację osób starszych.

Istnieją oczywiście doniesienia sugerujące zwiększone ryzyko krwawienia przy leczeniu NOAC w populacji osób w podeszłym wieku [32, 33], sugerowano nawet możliwość zagrażającego życiu lub wręcz śmiertelnego

krwawienia [32, 34]. Poprzednio cytowana metaanaliza [13] nie potwierdziła jednak tych informacji, co więcej, wykazała, że NOAC są znacznie bardziej skuteczne w populacji osób starszych. Inne doniesienia oparte na badaniach randomizowanych również nie wykazały większej częstości krwawień w tej populacji [35, 36].

Zamieniając AWK na NOAC dokonano swoistej „zamiany” krwawień do ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzujących leki z grupy AWK, na częstsze krwawienia do przewodu pokarmowego, cechujące NOAC, wiadomo jednak, że większość krwawień do przewodu pokarmowego można opanować leczeniem zachowawczym lub przetoczeniami krwi. Czas półtrwania rywaroksabanu w surowicy jest dość krótki i wynosi 5–13 godzin [37].

Z dotychczas cytowanych prac wynika, że NOAC nie są powodem występowania większej liczby krwawień w porównaniu z terapią standardową, znacząco zmniejszają ryzyko udaru oraz obwodowej zatorowości u chorych z migotaniem przedsionków. NOAC są skuteczniejsze niż terapia standardowa w redukcji ZTP i zgonu spowodowanego zatorowością.

Ryzyko krwawienia jest związane bardziej z chorobami współistniejącymi niż z wiekiem jako takim, prace donoszące o powikłaniach krwotocznych wyraźnie pokazują, że do powikłań dochodzi głównie u chorych z niewydolnością nerek [32, 34]. Jedno z ostatnich doniesień pozwala jeszcze inaczej spojrzeć na problem krwawienia do przewodu pokarmowego — podczas analizy wyników badania RE-LY zauważono, że stosunkowo często istotne klinicznie krwawienie do przewodu pokarmowego jest wywołane niewykrytą dotąd chorobą nowotworową [38].

Jeśli powyższą dyskusję mielibyśmy streścić jednym zdaniem, będzie to stwierdzenie, że zgodnie z obecną wiedzą NOAC zmniejszają ryzyko udaru krwotocznego o 53% w porównaniu z warfaryną [39].

Wnioski

1. Wiek pacjenta nie powinien być kryterium powstrzymującym od leczenia NOAC, jeśli istnieją wskazania medyczne, w dotychczasowych badaniach krwawienie przy leczeniu NOAC nie było częstsze niż w terapii standardowej (HDCZ/AWK).
2. Leki te znacząco redukują ryzyko udaru i obwodowej zatorowości tętniczej w starszej populacji leczonej z powodu migotania przedsionków.
3. W grupie chorych powyżej 75. rż. są skuteczniejsze od terapii standardowej w redukcji ryzyka nawrotu ŻChZZ.
4. Modyfikacja dawki w populacji powyżej 75. rż. nie jest konieczna.
5. Należy być ostrożnym u pacjentów ze skrajnie niską masą ciała oraz u pacjentów z niewydolnością nerek.
6. Potrzebne są dalsze randomizowane badania prowadzone w populacji powyżej 75. rż.
7. Doustne antykoagulanty (AWK) są nadal zalecane u chorych z wszczepami syntetycznymi (np. zastawką mechaniczną serca, filtrem w żyłę główną dolną).
8. W zaleceniach ACCP podkreśla się indywidualizację terapii, to znaczy wspólne podjęcie przez leka-

rza i pacjenta decyzji co do przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, po przedstawieniu pacjentowi korzyści oraz zagrożeń wynikających z krótkoterminowego lub wieloletniego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych.

Piśmiennictwo

1. Zarraga IGE, Kron J. Oral Anticoagulation in elderly adults with atrial fibrillation: integrating new options with old concepts. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 61: 143–150.
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy. *Chest.* 2012; 141: e44S–e88S.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J i wsp. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest.* 2016; 149: 315–352.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ i wsp. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. Wyd. 9. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 supl.): e419S–e494S.
5. Spyropoulos AC, Merli G. Management of venous thromboembolism in the elderly. *Drugs & Aging.* Springer International Publishing 2006; 23: 651–671.
6. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2105–2112.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial-fibrillation as an independent risk factor for stroke — the Framingham-Study. *Stroke.* 1991; 22: 983–988.
8. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* Elsevier 2013; 126: 289–296.
9. Cowie CC, Rust KF, Ford ES i wsp. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. Population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009; 32: 287–294.
10. Jacobs JM. New anticoagulant drugs among elderly patients is caution necessary? *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1287–1288.
11. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging.* 2009; 4: 165–177.
12. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 857–864.
13. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R i wsp. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2012; 11: 21–21.
14. Ageno W, Mantovani LG, Haas S i wsp. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e12–e21.
15. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA i wsp. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 947–953.
16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B i wsp. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
17. Buller HR, Prins MH, Lensin AWA i wsp. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287–1297.
18. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J.* 2014; 12: 25.

19. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions. *J Pharm Pract.* 2015; 28: 561–571.
20. Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *J R Soc Promot Health.* 2008; 128: 324–326.
21. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA.* 2013; 310: 1395–1396.
22. Laliberté F, Bookhart BK, Nelson WW i wsp. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *Patient.* 2013; 6: 213–224.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i wsp. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2094–2106.
24. Sié P, Samama CM, Godier A i wsp. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011; 104: 669–676.
25. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 107–110.
26. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012; 120: 2954–2962.
27. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML i wsp. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d124.
28. Fang MC, Chang Y, Hylek EM i wsp. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 745–752.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–891.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–992.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–1151.
32. Legrand M. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1285–1286.
33. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2012; 46: e10.
34. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med.* 2012; 366: 864–866.
35. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM i wsp. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014; 130: 138–146.
36. Halvorsen S, Wallentin L, Yang H i wsp. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: E315.
37. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47: 285–295.
38. Flack KF, Desai J, Kolb JM i wsp. Major gastrointestinal bleeding is often caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; pii: S1542-3565(16)30928-4. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.011. [Epub ahead of print].
39. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 738–746.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Grzegorz Halena
Klinika Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej
Oddział Chirurgii Naczyniowej
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: ghalena@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.12.2016 r.